

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

JP 60-004189

SPECIFICATION

1. TITLE OF INVENTION

PROCESS FOR PREPARING β -LACTAM COMPOUNDS

2. CLAIM

A process for preparing β -lactam compounds, which comprises reacting a compound of the formula:



[wherein A is $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ or $-\text{CH}_2-\text{CB=}$ (in which B is a hydrogen atom, a halogen atom, an alkoxy group, a vinyl group or $-\text{CH}_2\text{D}$ (in which D is a hydrogen atom, a halogen atom, an alkoxy group, an acetoxy group, a carbamoyloxy group, an alkylthio group, an aromatic heterocycle-thio group or a pyridinio group)), R^1 is a hydrogen atom or an alkoxy group and R^2 is a hydrogen atom, a metal atom or an ester residue] with a carboxylic acid or its salt of the formula:



[wherein R^3 is an acyl group and R^4 is a hydrogen atom, a metal atom or an ammonium ion] in the presence of phosphorus oxychloride to give a compound of the formula:



[wherein A, R^1 , R^2 and R^3 are each as defined above].

3. DETAILED EXPLANATION OF INVNETION

The present invention relates to a process for preparing a β -lactam antibiotic derivative by acylation of an amino group in a β -lactam antibiotic substance.

A variety of β -lactam antibiotic substances obtainable by acylation of an amino group in β -aminopenicillanic acid or γ -aminocephalosporanic acid derivatives exhibit excellent anti-microbial activity and are used widely as anti-microbial agents. For acylation of an amino group in β -aminopenicillanic acid or γ -aminocephalosporanic acid derivatives, there are known many methods, which include acid chloride method using phosphorus pentoxide or thionyl chloride, Vilsmeyer method using DMF-POCl₃, mixed acid anhydride method with isobutyloxycarbonyl chloride, activated esterification method with N-hydroxybenzotriazole-DCC or triphenylphosphine-diethylazodicarboxylate, etc.

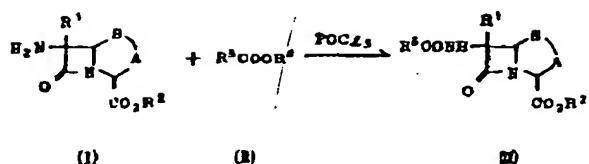
Said acylation methods are defective in having strict limitation on the reaction temperature and the solvent to be used and being apt to cause side reactions. For instance, the double bond at the 3-position of cephalosporins is rearranged to the 2-position; an oxime group in an acylating agent is isomerized from the syn form to the anti form; a tert-butoxycarbonyl group as an acyl-protective group is so weak to an acid that elimination of the protective group takes place, etc. Due to such side reactions, conventional acylation methods make frequently the isolation of the objective product troublesome. Also, the activated esterification method using, for instance, N-hydroxybenzotriazole-DCC or triphenylphosphine-diethylazodicarboxylate produces the by-products originated from the reagents in addition to said side reactions, whereby separation of the objective product becomes difficult.

In order to overcome the above defectiveness, the present inventors have investigated extensively on various methods for acylation of the amino group in β -lactam antibiotic substances and found that the acylation with phosphorus oxychloride facilitates the reaction operation and does neither cause said side reactions nor produce any hardly separable by-products from the reagent. Thus, it provides a very excellent acylation method. This invention is based on the above finding.

In the formula (I), R¹ is a hydrogen atom or an alkoxy group such as methoxy or ethoxy, and R² is a hydrogen atom, a metal atom (e.g. lithium, sodium, potassium) or an ester residue. Examples of the ester residue are a carboxyl-protecting group which is not limitative and includes any group usually employed for protection of a carboxyl group in β -lactam antibiotic substances (e.g. tert-butyl, benzhydryl, 2,2,2-trichloroethyl, aryl, p-methoxybenzyl, p-nitrobenzyl, trimethylsilyl, methoxy-methyl, benzyloxymethyl, phenacyl), a group of the formula: -CHR⁵CO₂R⁶ wherein R⁵ is a hydrogen atom or a lower alkyl group (e.g. methyl, ethyl) and R⁶ is a C₁₋₆ straight or branched alkyl group (e.g. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, pentyl, 3-pentyl, tert-pentyl, hexyl, 3-hexyl) or a C₁₋₆ cycloalkyl group (e.g. cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl) and a group of the formula: -CH₂COOR⁷ wherein R⁷ is a lower alkyl group (e.g. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, isobutyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl) or a cycloalkyl group substituted with lower alkyl (e.g. 1-methyl-1-cyclopentyl, 1-methyl-1-cyclohexyl, 1-ethyl-1-cyclopentyl).

A is -C(CH₃)₂- or -CH₂-CB= in which B is a hydrogen atom, a halogen atom (e.g. fluorine, chlorine, bromine), an alkoxy group (e.g. methoxy, ethoxy, propoxy), a vinyl group or -CH₂D in which D is a hydrogen atom, a halogen atom (e.g. fluorine, chlorine, bromine), an alkoxy group (e.g. methoxy, ethoxy), an acetoxy group, a carbamoyloxy group, an alkylthio group (e.g. methylthio, ethylthio), an aromatic heterocycle-thio group (e.g. 1-methyl-1H-tetrazol-5-ylthio, 1-carboxymethyl-1H-tetrazol-5-ylthio, 1-(2-dimethylaminoethan-1-yl)-1H-tetrazol-5-ylthio, 1,3,4-thiadiazol-2-ylthio, 5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio, 2,5-dihydro-6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-astriazin-3-ylthio) or a pyridinio group (e.g. 1-pyridinio, 4-carbamoyl-1-pyridinio), etc.

The present invention is concerned with a process for preparing the compound of the formula (III) which comprises reacting the compound of the formula (I) and the compound of the formula (II) using phosphorus oxychloride in the presence of a base.



In the formula (II), R^3 is

a chloromethyl group;

a dichloromethyl group;

an optionally substituted phenoxyethyl group, the substituent being halogen (e.g. chlorine, bromine), methoxy, nitro or acetoxy present at the o-, m- or p-position);

an aromatic heterocycle-substituted methyl group (e.g. 2-phenyl, furfuryl, 2-protected aminothiazol-4-ylmethyl, the protective group being not limitative and including such conventional ones as trityl, formyl, chloroacetyl, trifluoroacetyl, tert-butoxycarbonyl, 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl or allyloxycarbonyl);

a 2-aminothiazol-4-ylmethyl group;

o of the formul

R is phenyl, o-, m- or p-hydroxyphenyl in which the hydroxyl group is optionally protected with any conventional group such as trimethylsilyl, tert-butyldimethylsilyl, benzyloxycarbonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl, allyloxycarbonyl or 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl):

an aromatic heterocyclic group (e.g. 2-furyl, 2-thienyl); or

a group of the formula: $-\text{CHR}^{11}\text{-OR}^{10}$ wherein R^{10} is hydrogen or a protective group for hydroxyl, the protective group being not limitative and including trimethylsilyl, tert-butyldimethylsilyl, benzyloxycarbonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl, allyloxycarbonyl, methoxymethyl and tetrahydropyranyl and R^{11} is lower alkyl (e.g. methyl, ethyl, propyl, isopropyl), and

R⁹ is hydrogen;

a protective group for amino (the protective group being not

limitative and including formyl, acetyl, chloroacetyl, trifluoroacetyl, trityl, tert-butoxycarbonyl, 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl and allyloxycarbonyl); or an acyl group of the formula: $R^{12}CO$ - wherein R^{12} is 4-ethyl-2,3-dioxopiperazin-1-yl, 6,7-dihydroxychromon-3-yl, 4-hydroxy-6-methylpyridin-3-yl, 4-hydroxy-1,5-naphthyridin-3-yl or N-3,4-dihydroxybenzoyl)-N-methylamino, the hydroxyl group in these groups being protected with any conventional protective group for hydroxyl such as acetyl, trifluoroacetyl, chloroacetyl, benzoyl, p-nitrobenzoyl, tetrahydropyranyl, methoxymethyl, benzyloxymethyl, trimethylsilyl, tert-butyldimethylsilyl, trityl, tert-butyl, 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl or allyloxycarbonyl;

a group of the formula: $R^8R^{15}CH$ - wherein

R^8 is as defined above; and

R^{15} is carboxy, protected carboxy (the protective group being not limitative and including tert-butyl, trityl, benzhydryl, trimethylsilyl, tert-butyldimethylsilyl, 2,2,2-trichloroethyl, p-nitrobenzyl, p-methoxybenzyl or allyl) or sulfonyloxy;

a group of the formula: $R^{14}NH$ X

wherein

N -C(=NOR15)-

R^{14} is hydrogen or a protective group for amino, the protective group being not limitative and including trityl, formyl, acetyl, chloroacetyl, trifluoroacetyl, tert-butoxycarbonyl, 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl and allyloxycarbonyl; R^{15} is a straight or branched alkyl group (e.g. as methyl, propyl isopropyl) optionally bearing a substituent of 1 to 3 carbon atoms such as methyl, ethyl, fluorine, chlorine, bromine, hydroxyl, acetoxy, dimethylamino or carboxy, which may be specifically $-CH_2CH_2R^{16}$ (wherein R^{16} is fluorine, chlorine, bromine, hydroxyl, acetoxy, dimethylamino or carboxy) or $-CR^{17}R^{18}-CO_2R^{19}$ (wherein R^{17} is hydrogen, methyl or ethyl, R^{18}

is hydrogen, methyl or ethyl and R¹⁹ is hydrogen or a protective group for carboxy (the protective group being not limitative and including tert-butyl, trityl, benzhydryl, trimethylsilyl, tert-butyldimethylsilyl, 2,2,2-trichloroethyl, p-nitrobenzyl, p-methoxybenzyl or allyl)); and

X is NH, oxygen or sulfur;

the oxime in the formula taking a syn-form; or

a group of the formula: Z-CH₂-CO-C(=NOR¹⁵)- wherein

Z is hydrogen, halogen (e.g. chlorine, bromine, iodine), mesyloxy, tosyloxy or benzenesulfonyloxy; and

R¹⁵ is as defined above;

the oxime in the formula taking a syn form.

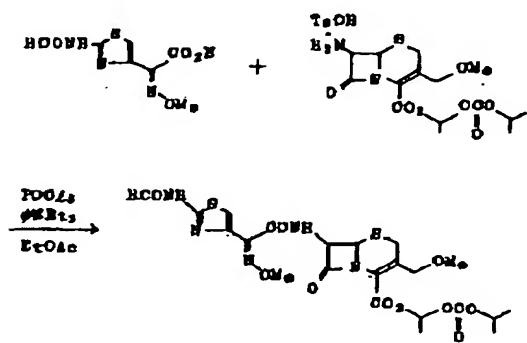
R⁴ is a hydrogen atom, a metal atom (e.g. sodium, lithium, potassium) or an ammonium ion such as the one formed from an amine (e.g. dimethylamine, diethylamine, diisopropylamine, dioctylamine, dicyclohexylamine, dicyclohexylisopropylamine, triethylamine, tributylamine, DABCO, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, pyridine, lutidine, collidine, 4-dimethylaminopyridine, quinoline, isoquinoline) with R³COOH wherein R³ is as defined for R³ in the formula (II).

The compound of the formula (I) and the compound of the formula (II) are dissolved or suspended in an organic solvent (which is not limitative and includes aromatic hydrocarbons (e.g. benzene, toluene, xylene), ethers (e.g. diethyl ether, tetrahydrofuran, dioxane), halogenated hydrocarbons (e.g. dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride), acetonitrile, ethyl acetate, acetone, water and their mixtures), phosphorus oxychloride is added thereto in the presence of 1 to 3 equivalents of a secondary or tertiary amine (which is not limitative insofar as the progress of the reaction is not prevented and includes secondary amines (e.g. dimethylamine, diethylamine, diisopropylamine, dioctylamine, dicyclohexylamine, cyclohexylisopropylamine) and tertiary amines (e.g. triethylamine, tributylamine, DABCO, N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, pyridine, lutidine, collidine, 4-dimethylaminopyridine, quinoline, isoquinoline) at a temperature of -30°C to room temperature, and the reaction is effected for a period of 10 minutes to several hours. Treatment of the reaction mixture by

an ordinary procedure affords the compound of the formula (III) wherein R1, R2, R3 and A are each as defined above, which may be further purified by chromatography, recrystallization or reprecipitation to give the objective product.

The present invention will be hereinafter explained by way of Examples.

[Example 1]



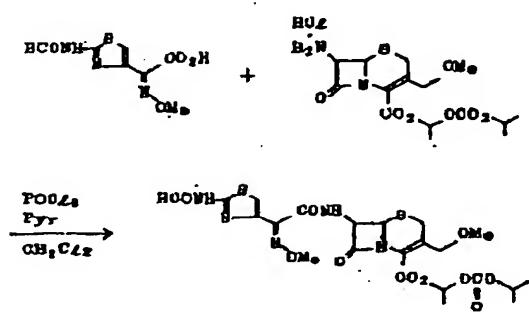
1-(Isopropoxycarbonyloxy)ethyl 7-[2-(2-formylaminothiazol-4-yl)-(Z)-2-methoxyimino-acetamido]-3-methoxymethyl-3-cephem-4-carboxylate
(Isomer A based on the ester portion)

2-(2-Formylaminothiazol-4-yl)-(Z)-2-methoxyiminoacetic acid (252 mg) and 1-(isopropoxycarbonyloxy)ethyl 7-amino-3-methoxymethyl-3-cephem-4-carboxylate p-toluenesulfonate (Isomer A) (547 mg) are suspended in ethyl acetate (6 ml), N,N-diethylaniline (478 mg) is added thereto, and the resultant mixture is cooled to -10°C. A solution of phosphorus oxychloride (169 mg) in ethyl acetate (1 ml) is dropwise added thereto, followed by stirring at the same temperature as above for 20 minutes. The reaction mixture is washed with dilute hydrochloric acid, 5 % aqueous sodium hydrogen carbonate solution and an aqueous sodium chloride solution in order, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue is washed with diisopropanyl ether and collected by filtration to give said objective compound (537 mg).

NMR (δ ppm, deuteroacetone):

3.28 (3 H , d , $J = 8$ Hz) , 1.84 (2 H , d , $J = 8.5$ Hz) , 2.28 (3 H , s) , 2.50 (2 H , s) , 3.00 (3 H , s) , 4.23 (2 H , s) , 4.82 (1 H , sep , $J = 8$ Hz) , 5.15 (1 H , d , $J = 5$ Hz) , 5.81 (1 H , dd , $J = 5.5$ Hz , $J = 8$ Hz) , 6.78 (1 H , q , $J = 8.5$ Hz) , 7.23 (1 H , s) , 8.38 (1 H , s , $J = 8$ Hz) , 8.50 (1 H , s)

[Example 2]



1-(Isopropoxycarbonyloxy)ethyl 7-[2-(2-formylaminothiazol-4-yl)-(Z)-2-methoxyimino-acetamido]-3-methoxymethyl-3-cephem-4-carboxylate
(Isomer B based on the ester portion)

[2a]

2-(2-Formylaminothiazol-4-yl)-(Z)-2-methoxyiminoacetic acid (252 mg) and 1-(isopropoxycarbonyloxy)ethyl 7-amino-3-methoxymethyl-3-cephem-4-carboxylate hydrochloride (Isomer B) (411 mg) are suspended in methylene chloride (6 ml), pyridine (253 mg) is added thereto, and the resultant mixture is cooled to -15°C. A solution of phosphorus oxychloride (169 mg) in methylene chloride (1 ml) is dropwise added thereto, followed by stirring at the same temperature as above for 20 minutes. The reaction mixture is admixed with ethyl acetate, washed with dilute hydrochloric acid, 5 % aqueous sodium hydrogen carbonate solution and an aqueous sodium chloride solution in order, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue is washed with diisopropropyl ether and collected by filtration to give said objective compound (515 mg).

NMR (δ ppm, deuteroacetone):

6.28 (1 H , α , δ = 8 Hz) , 1.53 (3 H , α , δ = 5.5 Hz) , 2.21 (3 H , α) , 2.57 (2 H , α) , 2.84 (3 H , α) , 4.22 (2 H , α) , 4.83 (1 H , δ D₂O , δ = 8 Hz) , 5.14 (1 H , α , δ = 8 Hz) , 5.88 (1 H , α , δ = 5 Hz , δ = 8 Hz) , 6.08 (1 H , α , δ = 5 Hz) , 7.34 (1 H , α) , 8.38 (1 H , α , δ = 8 Hz) , 8.58 (1 H , α)

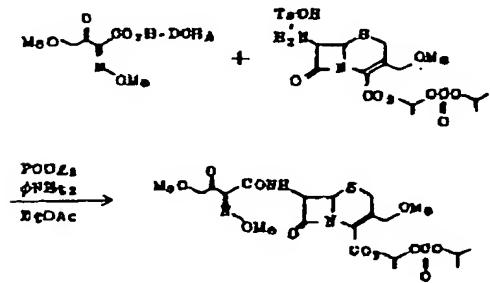
[2b]

The reaction is effected with the same amounts and reaction conditions as in [Example 2a] but using tetrahydrofuran as the solvent to give the above product (351 mg).

[2c]

The reaction is effected with the same amounts and reaction conditions as in [Example 2a] but using dicyclohexylamine (199 mg) and N,N-diethylaniline (328 mg) in place of pyridine to give the above product (494 mg).

[Example 3]



1-(Isopropoxycarbonyloxy)ethyl 7-(4-methanesulfonyloxy-(Z)-2-methoxyimino-3-oxobutyrylaminomethyl)-3-methoxymethyl-3-cephem-4-carboxylate (Isomer B based on the ester portion)

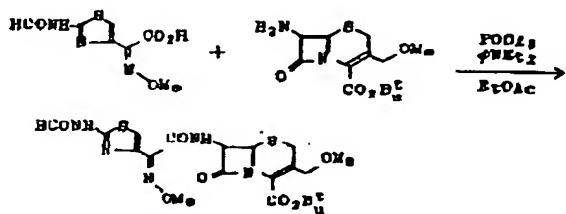
4-Methanesulfonyloxy-(Z)-2-methoxyimino-3-oxo-butyric acid dicyclohexylamine salt (4.42 g), 1-(isopropoxycarbonyloxy)ethyl 7-amino-3-methoxymethyl-3-cephem-4-carboxylate p-toluenesulfonate (Isomer B) (5.47

g), N,N-diethylaniline (2.98 g), phosphorus oxychloride (1.61 g) and ethyl acetate (70 ml) are subjected to reaction in the same manner as in [Example 1], followed by post-treatment. Recrystallization from ethanol affords the above objective compound (5.46 g). M.P., 120~121°C.

NMR (δ ppm, deuterochloroform):

1.38 (8 H, s, J = 8 Hz), 1.55 (3 H, s, s, J = 5.5 Hz), 3.18 (3 H, s, s), 2.28 (3 H, s, s), 253 (2 H, s, s), 414 (2 H, s, s), 485 (1 H, s, s, J = 8 Hz), 498 (1 H, d, J = 5 Hz), 522 (2 H, s, s), 578 (1 H, dd, J = 5 Hz, J = 8 Hz), 687 (1 H, q, J = 1.5 Hz), 7.12 (1 H, d, J = 9 Hz)

[Example 4]



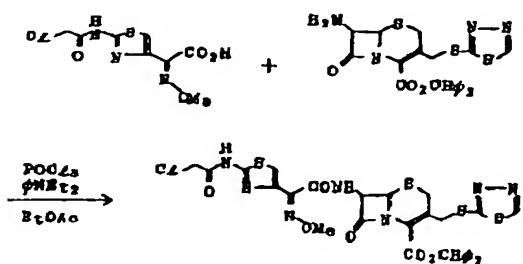
tert-Butyl 7-[2-(2-formylaminothiazol-4-yl)-(Z)-2-methoxyiminoacetamido]-3-methoxy-methyl-3-cephem-4-carboxylate

2-(2-Formylaminothiazol-4-yl)-(Z)-2-methoxyiminoacetic acid (378 mg), tert-butyl 7-amino-3-methoxymethyl-3-cephem-4-carboxylate (451 mg), N,N-diethylaniline (492 mg), phosphorus oxychloride (253 mg) and ethyl acetate (7 ml) are subjected to reaction in the same manner as in [Example 1], followed by post-treatment to give the above objective compound (664 mg). M.P., 140~156°C (decomp.).

NMR (δ ppm, deutero-dimethylsulfoxide):

1.48 (3 H , s) , 2.20 (3 H , s) , 2.80
 (2 H , s) , 2.87 (3 H , s) , 4.10 (2 H ,
 s) , 5.12 (1 H , d , J ~ 5 Hz) , 5.76 (1
 H , dd , J = 5 Hz , J ~ 8.5 Hz) , 7.34
 (3 H , s) , 8.47 (1 H , s) , 1.62 (1 H ,
 d , J = 8.5 Hz) , 12.52 (1 H , s)

[Example 5]



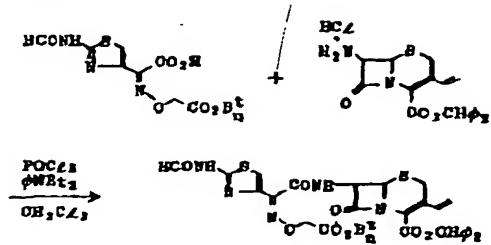
Diphenylmethyl 7-[2-(2-chloroacetamidothiazol-4-yl)-(Z)-2-methoxyiminoacetamido]-3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylate

2-(2-Chloroacetamidothiazol-4-yl)-(Z)-2-methoxyiminoacetic acid (153 mg), diphenylmethyl 7-amino-3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylate (248 mg), N,N-diethylaniline (187 mg), phosphorus oxychloride (85 mg) and ethyl acetate (5 ml) are subjected to reaction in the same manner as in [Example 1], followed by post-treatment to give the above objective compound (664 mg).

NMR (δ ppm, deutero-chloroform):

3.89 (2 H , s) , 2.18 (3 H , s) , 4.07
 (2 H , s) , 4.38 (2 H , ABq , J = 14 Hz
) , 5.03 (1 H , d , J = 5 Hz) , 5.82 (1
 H , dd , J ~ 5 Hz , J = 5 Hz) , 8.83 (1
 H , s) , 7.88 (1 H , s) , 7.17 (1 H ,
 s) , 7.0 ~ 7.5 (10 H , s) , 7.84 (1 H ,
 d , J = 8 Hz) , 8.88 (1 H , s)

[Example 6]



Diphenylmethyl

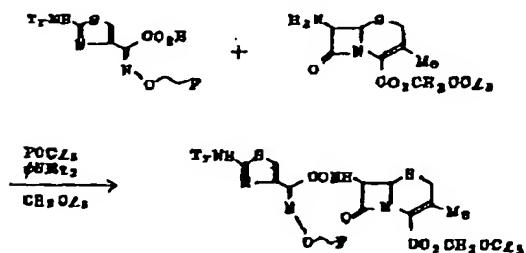
7-[2-(2-formylaminothiazol-4-yl)-(Z)-2-tert-butoxycarbonylmethoxy-iminoacetamido]-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylate

2-(2-Formylaminothiazol-4-yl)-(Z)-2-tert-butoxycarbonylmethoxyiminoacetic acid (254 mg), diphenylmethyl 7-amino-3-vinyl-3-cephem-4-carboxylate hydrochloride (300 mg), N,N-diethylaniline (334 mg), phosphorus oxychloride (118 mg) and methylene chloride (5 ml) are subjected to reaction in the same manner as in [Example 2a], followed by post-treatment to give the above objective compound (451 mg).

NMR (δ ppm, deutero-chloroform):

1.42 (2 H , s) , 2.52 (2 H , s) , 4.82
 (2 H , s) , 5.05 (1 H , d , $J = 5$ Hz) ,
 4.9 ~ 5.6 (3 H , m) , 5.85 (1 H , dd , J
 = 5 Hz , $J = 9$ Hz) , 6.90 (1 H , s) ,
 7.0 ~ 7.5 (10 H , m) , 7.32 (1 H , s) ,
 8.52 (1 H , s) , 8.74 (1 H , d , $J = 8$
 Hz)

[Example 7]



2,2,2-Trichloroethyl

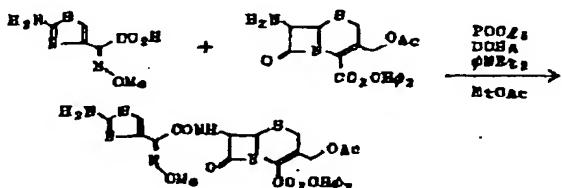
7-[2-(2-tritylaminothiazol-4-yl)-(Z)-2-(2-fluoroethoxy)iminoacet-amido]-3-methyl-3-cephem-4-carboxylate

2-(2-Tritylaminothiazol-4-yl)-(Z)-2-(2-fluoroethoxy)iminoacetic acid (499 mg), 2,2,2-trichloroethyl 7-amino-3-methyl-3-cephem-4-carboxylate hydrochloride (350 mg), N,N-diethylaniline (463 mg), phosphorus oxychloride (161 mg) and methylene chloride (7 ml) are subjected to reaction in the same manner as in [Example 2a], followed by post-treatment to give the above objective compound (650 mg).

NMR (δ ppm, deutero-chloroform):

2.18 (3 H, s), 2.23 (2 H, ABq , J = 18 Hz), 4.23 (2 H, s), 4.5 ~ 5.1 (2 H, s), 4.88 (2 H, ABq , J = 12 Hz), 4.98 (1 H, d , J = 5 Hz), 5.78 (1 H, dd , J = 5 Hz , J = 8 Hz), 6.93 (1 H, s), 6.97 (1 H, d , J = 5 Hz), 7.22 (18 H, s)

[Example 8]



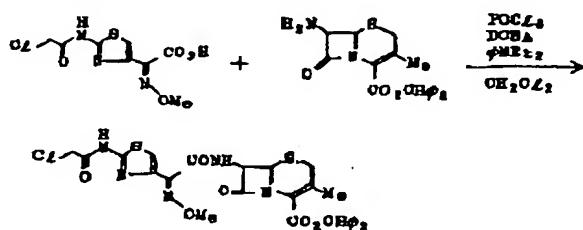
Diphenylmethyl 7-[2-(2-aminothiazol-4-yl)-(Z)-2-methoxyiminoacetamido]-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylate

2-(2-Aminothiazol-4-yl)-(Z)-2-methoxyiminoacetic acid (254 mg), diphenylmethyl 7-amino-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylate (503 mg), dicylohexylamine (228 mg), N,N-diethylaniline (344 mg), phosphorus oxychloride (192 mg) and ethyl acetate (15 ml) are subjected to reaction in the same manner as in [Example 2c], followed by column chromatography using silica gel to give the above objective compound (588 mg).

Developing solvent: n-hexane-ethyl acetate (1:2) → ethyl acetate.
 NMR (δ ppm, deutero-chloroform):

1.92 (3 H, s), 1.92 (2 H, s), 2.97
 (3 H, s), 4.75 (2 H, ABq, J = 13 Hz
), 4.80 (1 H, d, J = 5 Hz), 5.85 (2
 H, s), 5.98 (1 H, dd, J = 9 Hz, J =
 9 Hz), 6.51 (1 H, s), 6.77 (1 H, s),
 7.17 (10 H, s), 8.00 (1 H, d, J
 = 8 Hz)

[Example 9]



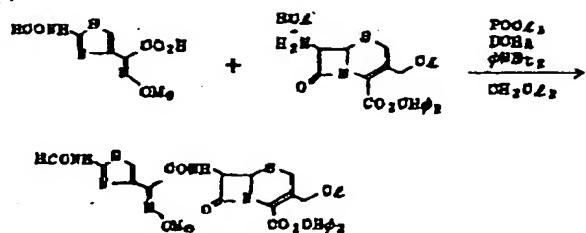
Diphenylmethyl 7-[2-(2-chloroacetamidothiazol-4-yl)-(Z)-2-methoxyiminoacetamido]-3-methyl-3-cephem-4-carboxylate

2-(2-Chloroacetamidothiazol-4-yl)-(Z)-2-methoxyiminoacetic acid (139 mg), diphenylmethyl 7-amino-3-methyl-3-cephem-4-carboxylate (190 mg), dicyclohexylamine (90.6 mg), N,N-diethylaniline (74.5 mg), phosphorus oxychloride (76.7 mg) and methylene chloride (3 ml) are subjected to reaction in the same manner as in [Example 2c], followed by post-treatment to give the above objective compound (295 mg).

NMR (δ ppm, deutero-chloroform):

2.01 (2 H, s), 2.20 (2 H, ABq, J =
 13 Hz), 3.88 (2 H, s), 4.08 (2 H, s
), 5.08 (1 H, d, J = 5 Hz), 5.94 (1
 H, dd, J = 5 Hz, J = 1 Hz), 6.81 (1
 H, s), 8.94 (1 H, s), 7.1 ~ 7.5 (10
 H, s), 8.28 (1 H, d, J = 8 Hz)

[Example 10]



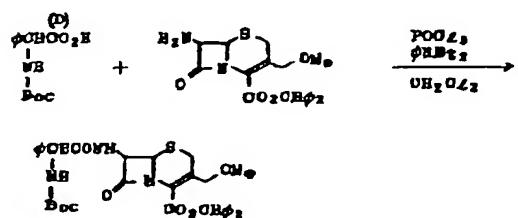
Diphenylmethyl 7-[2-(2-formylaminothiazol-4-yl)-(Z)-2-methoxyiminoacetamido]-3-chloromethyl-3-cephem-4-carboxylate

2-(2-Formylaminothiazol-4-yl)-(Z)-2-methoxyiminoacetic acid (532 mg), diphenylmethyl 7-amino-3-chloromethyl-3-cephem-4-carboxylate hydrochloride (1.0 g), dicyclohexylamine (422 mg), N,N-diethylaniline (661 mg), phosphorus oxychloride (337 mg) and methylene chloride (12 ml) are subjected to reaction in the same manner as in [Example 2c], followed by post-treatment to give the above objective compound (1.084 g).

NMR (δ ppm, deutero-dimethylsulfoxide):

3.87 (2 H, s), 3.98 (3 H, s), 4.44
 (2 H, s), 5.28 (1 H, d, J = 5 Hz),
 5.34 (1 H, dd, J = 5 Hz, J = 9 Hz),
 6.04 (1 H, s), 7.1 ~ 7.8 (10 H, m),
 7.40 (1 H, s), 8.48 (1 H, s), 8.78
 (1 H, d, J = 9 Hz)

[Example 11]



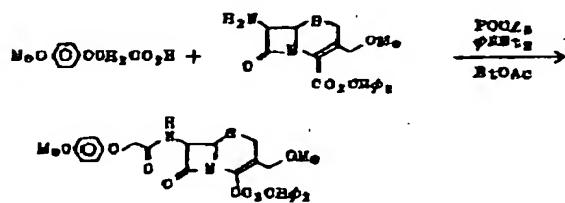
Diphenylmethyl 7-(D- α -tert-butoxybarbonylaminophenylacetamido)-3-methoxymethyl-3-cephem-4-carboxylate

D- α -tert-Butoxycarbonylaminophenylacetic acid (276 mg), diphenylmethyl 7-amino-3-methoxymethyl-3-cephem-4-carboxylate (410 mg), N,N-diethylaniline (373 mg), phosphorus oxychloride (169 mg) and methylene chloride (7 ml) are subjected to reaction in the same manner as in [Example 2a], followed by post treatment to give the above objective compound (461 mg).

NMR (δ ppm, deutero-chloroform):

1.40 (9 H , s) , 2.12 (3 H , s) , 2.34 (2 H , s) , 4.14 (2 H , s) , 4.81 (1 H , d , $J = 4$ Hz) , 5.17 (1 H , d , $J = 8$ Hz) , 5.72 (1 H , dd , $J = 4.5$ Hz , $J = 8$ Hz) , 6.84 (1 H , d , $J = 9$ Hz) , 8.05 (1 H , s) , 7.0 ~ 7.6 (16 H , m)

[Example 12]



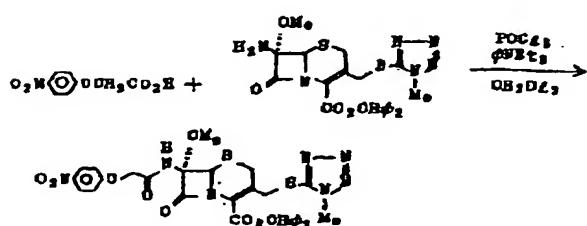
Diphenylmethyl 7-(4-methoxyphenoxy)acetamido-3-methoxymethyl-3-cephem-4-carboxylate

4-Methoxyphenoxyacetic acid (200 mg), diphenylmethyl 7-amino-3-methoxymethyl-3-cephem-4-carboxylate (410 mg), N,N-diethylaniline (373 mg), phosphorus oxychloride (169 mg) and ethyl acetate (7 ml) are subjected to reaction in the same manner as in [Example 2c], followed by post-treatment to give the above objective compound (550 mg).

NMR (δ ppm, deutero-chloroform):

214 (2 H , s) , 244 (2 H , s) , 288
 (3 H , s) , 417 (2 H , s) , 443 (2 H
 , s) , 458 (1 H , d , J = 5 Hz) , 588
 (1 H , dd , J = 5 Hz , J = 3 Hz) , 675
 (4 H , s) , 817 (1 H , s) , 2.9 ~ 7.5 (10 H , s)

[Example 13]



Diphenylmethyl 7β -(4-nitrophenoxy)acetamido- 7α -methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylate

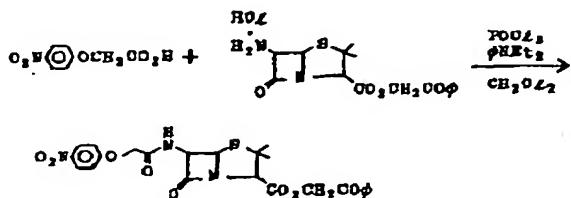
4-Nitrophenoxyacetic acid (118 mg) and N,N-diethylaniline (179 mg) are dissolved in methylene chloride (3 ml) and cooled at -10°C. Phosphorus oxychloride (92 mg) is dropwise added thereto, followed by stirring for 5 minutes. Then, a solution of diphenylmethyl 7β -amino- 7α -methoxy-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylate (262 mg) in methylene chloride (2 ml) is dropwise added thereto, and stirring is effected for 1 hour. The reaction mixture is admixed with ethyl acetate, washed with dilute hydrochloric acid, a 5% aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and an aqueous sodium hydrochloride solution in order, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue is purified by column chromatography on silica gel to give the above objective compound (44 mg).

Developing solvent: ethyl acetate-cyclohexane (1:1).

NMR (δ ppm, deuterio-chloroforom):

3.82 (3 H, s), 3.58 (2 H, s), 3.78
(3 H, s), 4.48 (2 H, ABq, J = 13 Hz
), 4.63 (2 H, s), 5.03 (1 H, s),
6.94 (1 H, s), 6.95 (2 H, d, J = 8 Hz
), 7.1 ~ 7.8 (11 H, m), 8.13 (2 H, d
, J = 9 Hz)

[Example 14]



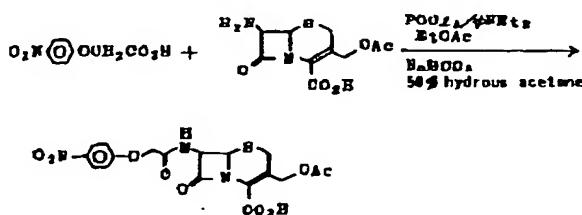
Phenacyl 6-(4-nitrophenoxy)acetamidopenicillanate

Reaction is carried out in the same manner as in [Example 2a] using 4-nitrophenoxyacetic acid (207 mg), phenacyl 6-aminopenicillanate hydrochloride (371 mg), N,N-diethylaniline (463 mg), phosphorus oxychloride (161 mg) and methylene chloride (7 ml), followed by post-treatment to give the above objective compound (430 mg).

NMR (δ ppm, deuterio-chloroform):

1.63 (6 H, s), 4.54 (1 H, s), 4.81
(3 H, s), 5.38 (2 H, ABq, J = 16 Hz
), 5.4 ~ 5.8 (2 H, m), 8.0 ~ 8.2 (8 H,
m), 8.53 (2 H, d, J = 9 Hz), 8.11 (2 H, d, J = 9 Hz)

[Example 15]



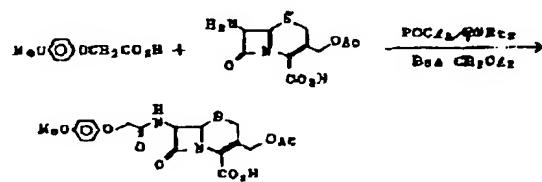
7-(4-Nitrophenoxy)acetamido-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylic acid

4-Nitrophenoxyacetic acid (434 mg) is suspended in ethyl acetate (4 ml), and N,N-diethylaniline (298 mg), followed by cooling to -10°C. Phosphorus oxychloride (337 mg) is dropwise added thereto, followed by stirring for 5 minutes. The resulting mixture is added to a solution of 7-aminocephalosporanic acid (545 mg) and sodium hydrogen carbonate (840 mg) in 50 % hydrous acetone (14 ml) while cooling with ice, and stirring is continued for 1 hour. The reaction mixture is concentrated under reduced pressure to remove acetone, admixed with a 5 % aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and washed with ethyl acetate. To the aqueous phase, ethyl acetate is added, and conc. hydrochloric acid is added dropwise while stirring to make pH 2. The organic phase is separated, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the above objective compound (630 mg).

NMR (δ ppm, deutero-dimethylsulfoxide):

2.05 (3 H , s) , 2.58 (2 H , s) , 4.71
 (2 H , s) , 4.87 (2 H , ABq , J = 12 Hz
) , 5.89 (1 H , d , J = 5 Hz) , 6.70 (1
 H , dd , J = 5 Hz , J = 8 Hz) , 7.00 (2
 H , d , J = 9 Hz) , 8.18 (2 H , d , J =
 8 Hz) , 8.18 (1 H , d , J = 8 Hz)

[Example 16]



7-(4-Methoxyphenoxy)acetamido-3-acetoxymethyl-3-cephem-4-carboxylic acid

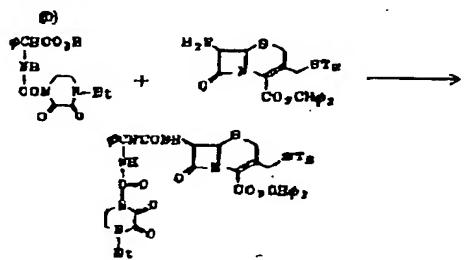
7-Aminocephalosporanic acid (545 mg) is suspended in anhydrous methylene chloride (7 ml) and cooled with ice. N,O-Bistrimethylsilylacetamide (1.03 mg) is dropwise added thereto, and stirring is continued at room temperature for 50 minutes. Separately, 4-methoxyphenoxyacetic acid (401

mg) is dissolved in anhydrous methylene chloride (5 ml), and N,N-diethylaniline (298 mg) is added thereto, followed by cooling to -10°C. Phosphorus oxychloride (337 mg) is dropwise added thereto, followed by stirring for 5 minutes. The resulting mixture is added to the previously obtained mixture at -10°C, and stirring is continued for 30 minutes. After concentration under reduced pressure, ethyl acetate is added thereto, and the resulting mixture is washed with 5 % hydrochloric acid twice and aqueous sodium chloride solution once, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the above objective compound (730 mg).

NMR (δ ppm, deutero-dimethylsulfoxide):

283 (3 H, s), 252 (2 H, s), 278 (2 H, s) , 432 (2 H, s), 485 (2 H, ABq , J = 13 Hz) , 308 (1 H, d , J = 5 Hz) , 376 (1 H, dd , J = 5 Hz , J = 8 Hz) , 67 ~ 7.0 (4 H, m) . 838 (1 H, d , J = 9 Hz)

[Example 17]



Diphenylmethyl 7-[D-[2-(2,3-dioxo-4-ethylpiperazin-1-yl)carbonylamino]phenylacetamido]-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylate

Diphenylmethyl 7-amino-3-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)thiomethyl-3-cephem-4-carboxylate (241 mg), D-[2-(2,3-dioxo-4-ethylpiperazin-1-yl)carbonylamino]phenylacetic acid (160 mg) and N,N-diethylaniline (164 mg) are dissolved in methylene chloride (10 ml) and cooled to -10°C. Phosphorus oxychloride (77 mg) is dropwise added thereto, and stirring is

effected at the same temperature as above for 20 minutes. The reaction mixture is admixed with ethyl acetate, washed with dilute hydrochloric acid, a 5% aqueous solution of sodium hydrogen carbonate and an aqueous sodium hydrochloride solution in order, dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to give the above objective compound (372 mg).

NMR (δ ppm, deutero-chloroform):

1.87 (3 H , t , $J = 7$ Hz) , 2.1 ~ 4.2 (8 H , m) , 3.78 (3 H , s) , 4.22 (2 H , s) , 4.94 (1 H , d , $J = 6$ Hz) , 5.5 ~ 5.9 (2 H , m) , 6.03 (1 H , s) , 7.1 ~ 7.7 (15 H , m) , 8.01 (1 H , d , $J = 8$ Hz) , 8.97 (1 H , d , $J = 7$ Hz)

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑩ 公開特許公報 (A)

昭60-4189

⑪ Int. Cl.
C 07 D 499/12
501/06

識別記号

厅内整理番号
8413-4C
7169-4C

⑬ 公開 昭和60年(1985)1月10日
発明の数 1
審査請求 未請求

(全 11 頁)

④ β-ラクタム系化合物の製造法

② 特 願 昭58-110601

② 出 願 昭58(1983)6月20日

② 発明者 藤本光一

東京都品川区広町1丁目2番58
号三共株式会社化学研究所内

② 発明者 中山英司

東京都品川区広町1丁目2番58
号三共株式会社化学研究所内

② 発明者 村松重基

東京都品川区広町1丁目2番58
号三共株式会社化学研究所内

② 発明者 井手純也

東京都品川区広町1丁目2番58
号三共株式会社化学研究所内

② 出願人 三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3丁目
1番地の6

② 代理人 弁理士 横出庄治

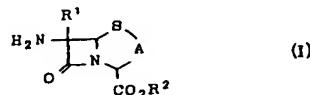
明細書

1. 発明の名称

β-ラクタム系化合物の製造法

2. 特許請求の範囲

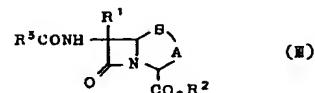
1. 一般式



[式中 A は $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{O} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$ 又は $\begin{array}{c} \text{B} \\ \diagup \\ \text{B} \\ \diagdown \end{array}$ (B は水素原子、
ハロゲン原子、アルコキシ基、又は $-\text{CH}_2\text{D}$ (D
は水素原子、ハロゲン原子、アルコキシ基、アセトキシ基、カルバモイルオキシ基、アルキルチオ基、芳香族複素環チオ基、又はビリジニオ基を示す)を、R¹ は水素原子又はアルコキシ基を、R² は水素原子、金属原子、又はエステル残基を示す。] を有する化合物 (I)、一般式
 R^5COOR^4 (II)

[式中、R⁵CO はアシル基を、R⁴ は水素原子、
金属原子又はアンモニウムイオンを示す。] を

有するカルボン酸又はカルボン酸の塩をオキシ
塩化リジウムの存在下反応させることを特徴とする
一般式



[式中 A, R¹, R² および R⁵ は前述したものと
同意義を示す] を有する化合物の製造法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、β-ラクタム系抗生物質のアミノ
基のアシル化反応によるターラクタム系抗生物
質誘導体の製造法である。

6-アミノベニシラン酸、又は7-アミノセ
フアロスボラン酸誘導体のアミノ基をアシル化
して得られる種々のβ-ラクタム系抗生物質は
すぐれた抗菌活性を示し広く抗菌剤として用い
られている。既に6-アミノベニシラン酸、又
は7-アミノセフアロスボラン酸誘導体のアミ
ノ基のアシル化法は多数知られている。すなわ

ち五塩化リンやチオニルクロリドを用いる酸クロリド法、DMF-POCl₃によるビルスマイナー法、イソブチルオキシカルボニルクロリドによる混合酸無水物法、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール-DCC、若しくはトリフェニルホスフインジエチルアゾジカルボキシレートによる活性エステル化法などがある。

これらのアシル化法は反応温度、用いる溶媒の制約が厳しく、反応中に副反応が起りやすい。たとえばセフアロスボリンの3位の二重結合が2位に転位したり、アシル化剤にオキシム基を有する場合シンからアンチへの異性化を起こしたり、アシル化剤の保護基として酸に弱いtert-ブロキシカルボニル基を有する場合には保護基の脱離を起こす。これらの副反応により従来のアシル化法では目的物の単離が煩雑になることが多い。又活性エステル化法、たとえばN-ヒドロキシベンゾトリアゾール-DCC、若しくはトリフェニルホスフインジエチルアゾカルボキシレートなどを用いた場合には上記の副反

応の他に反応試剤に由来する生成物が生じ目的化合物の分離が困難になる。

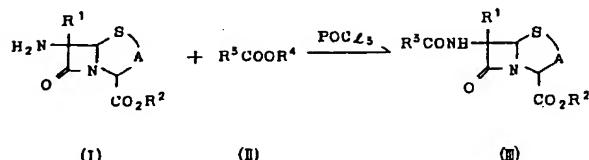
本発明者等は、ターラクタム抗生物質のアミノ基のアシル化法を種々検討し上述の欠点を克服すべく鋭意努力しオキシ塩化リンを用いるアシル化法は反応操作が容易でありかつ上述した副反応を全く起こさず、反応試剤による分離困難な生成物も生ぜず、非常にすぐれたアシル化法であることを見い出し本発明を完成した。

一般式(I)においてR¹は水素原子又はアルコキシ基たとえばメトキシ若しくはエトキシ基である。R²は水素原子金属原子(たとえばリチウム、ナトリウム、又はカリウムなどである。)、又はエステル残基[たとえばカルボキシ基の保護基(カルボキシ基の保護基としては特に限定はなく通常ターラクタム系抗生物質のカルボキシ基の保護基を用いることができる。たとえばtert-ブチル、ベンツヒドリル、2,2,2-トリクロルエチル、アリル、ローメトキシベンジル、p-ニトロベンジル、トリメチルシリル、メト

キシメチル、ベンジルオキシメチル又はフエナシルなどである)、-CH⁵OCO₂R⁶基(式中R⁵は水素原子、又は低級アルキル基たとえばメチル、エチル基であり、R⁶は炭素数1~6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ベンチル、3-ベンチル、tert-ベンチル、ヘキシル、若しくは3-ヘキシル、炭素数1~6個のシクロアルキル基、たとえばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、若しくはシクロヘキシル基などである。)、-CH₂OCOR⁷(式中R⁷は、低級アルキル基、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、イソブチル、若しくはtert-ブチル基、又は低級アルキル基で置換されたシクロアルキル基、たとえば1-メチル-1-シクロベンチル、1-メチル-1-シクロヘキシル、若しくは1-エチル-1-シクロベンチルなどである。)である。]である。Aは $\text{X}^{\text{CH}_3}_{\text{CH}_3}$ 又は $\text{Y}^{\text{CH}_3}_{\text{CH}_3}$ 〔式中Yは水素原子、

ハロゲン原子、たとえば弗素、塩素若しくは臭素原子、低級アルコキシ基、たとえばメトキシ、エトキシ、若しくはプロポキシ基、又は-CH₂D(式中Dは水素原子、ハロゲン原子、たとえば弗素、塩素、臭素、若しくはヨウ素原子、低級アルコキシ基、たとえばメトキシ、若しくはエトキシ基、アセトキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルチオ基、たとえばメチルチオ、若しくはエチルチオ基、芳香族複素環チオ基、たとえば1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルチオ、1-カルボキシメチル-1H-テトラゾール-5-イルチオ、1-(2-ジメチルアミノエタン-1-イル)-1H-テトラゾール-5-イルチオ、1,3,4-チアジアゾール-2-イルチオ、5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イルチオ、若しくは2,5-ジヒドロ-6-ヒドロキシ-2-メチル-5-オキソ-6-トリアジン-3-イルチオ基、又はビリジニオ基、たとえば1-ビリジニオ、若しくは4-カルバモイル-1-ビリジニオ基などで

ある)である。]である。本発明は一般式(I)を有する化合物と一般式(II)を有する化合物を塩基の存在下にオキシ塩化リンを用いて反応させ一般式(IV)を有する化合物へ導く化合物(IV)の製造法である。



一般式(B)において、R³はクロルメチル基、ジクロルメチル基、置換基を有してもよいフェノキシメチル基(その置換基としてはハロゲン原子、たとえば塩素、若しくは臭素原子、メトキシ基、ニトロ基、又はアセトキシ基などでありその置換基はオルソ、メタ、若しくはペラ位のいずれでもよい。)、芳香族複素環置換メチル基、たとえば2-テニル、フルフリル、若しくはアミノ基の保護された(アミノ基の保護基

-CHOR¹⁰ (式中、R¹⁰は水素原子、又は水酸基のR¹¹)

保護基（水酸基の保護基としては特に限定はなく、たとえばトリメチルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、ベンジルオキシカルボニル、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、メトキシメチル、又はテトラヒドロピラニルなどである。）である。 R^1 は低級アルキル基、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル基などである。）である。 R^2 は水素原子、アミノ基の保護基（アミノ基の保護基としては特に限定はなく、たとえばホルミル、アセチル、クロルアセチル、トリフルオロアセチル、トリチル、*tert*-ブトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、又はアリルオキシカルボニルなどである）、アシル基 $R^{12}CO$ 。

（式中 R^{12} は 4-エチル-2,3-ジオキソビペラジン-1-イル、水酸基の保護された 6,7-ジ

特開昭60-4189(3)

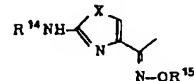
としては特に限定がなく通常のアミノ基の保護基を用いることができる。たとえばトリチル、ホルミル、クロルアセチル、トリフルオロアセチル、*tert*-ブトキシカルボニル、2,2,2-トリクロエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル、又はアリルオキシカルボニルである。) 2-アミノチアゾール-4-イルメチル基、
 R^8CH- 基 [式中、 R^8 はフェニル基、オルソ、
 NHR^9

メタ、又はパラ位に水酸基、若しくは保護された水酸基（保護基として特に限定はなく、広く一般的に用いられている水酸基の保護を用いることができる。たとえば、トリメチルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、ベンジルオキシカルボニル、ローニトロベンジルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、若しくは2,2-二トリクロルエトキシカルボニルなどである。）を有するフェニル基、芳香族複素環基、たとえば2-フリル、若しくは2-チエニル基、

ヒドロキシクロモン-3-イル、4-ヒドロキシ-6-メチルピリジン-3-イル、4-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-3-イル、又はN-(3,4-ジヒドロキシベンゾイル)-N-メチルアミノ基(水酸基の保護基は一般的な水酸基の保護基を用いることができ特に限定はない、たとえばアセチル、トリフルオロアセチル、クロルアセチル、ベンゾイル、p-ニトロベンゾイル、テトラヒドロビラニル、メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、トリチル、tert-ブチル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、若しくはアリルオキシカルボニル基である)である。]、

R¹⁵ はカルボキシ基、保護されたカルボキシ基（カルボキシ基の保護基としては特に限定はないがたとえば *tert*-ブチル、トリチル、ベンツリ

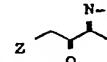
トリル、トリメチルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、2,2,2-トリクロルエチル、ローニトロベンジル、p-メトキシベンジル、又はアリルである)、又はスルホン酸基である。】



基〔式中 $R^{\prime 2}$ は水素原子又は

アミノ基の保護基（アミノ基の保護基としては特に限定ではなく、たとえばトリチル、ホルミル、クロルアルセチル、トリフルオロアルセチル、*tert*-ブロトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル、又はアリルオキシカルボニルである。）である。R¹⁵は炭素数1～3個の置換基を有してもよい直鎖、若しくは分枝鎖アルキル基を、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル基（その置換基としてはメチル、エチル、弗素、塩素、臭素原子、水酸基、アセトキシ基、ジメチルアミノ基、又はカルボキシ基である。たとえば-CH₂CH₂R¹⁶

(式中 R^{16} は弗素、塩素、臭素原子、水酸基、アセトキシ基、ジメチルアミノ基、又はカルボキシ基である。又は $R^{17}R^{18}C-O-CO_2R^{19}$ 基(式中 R^{17} は水素原子、メチル、又はエチル基、 R^{18} は水素原子、メチル、又はエチル基、 R^{19} は水素原子又はカルボキシ基の保護基(カルボキシ基の保護基としては特に限定はなく、たとえば *tert*-ブチル、トリチル、ベンツヒドリル、トリメチルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、2,2,2-トリクロルエチル、 p -ニトロベンジル、 p -メトキシベンジル又はアリルである。)である。 X は NH 基、酸素又は硫黄原子である。なお式中のオキシムはシン配位を有する。)、又は $N-OR^{15}$ [式中 Q は水素原子、ハロ



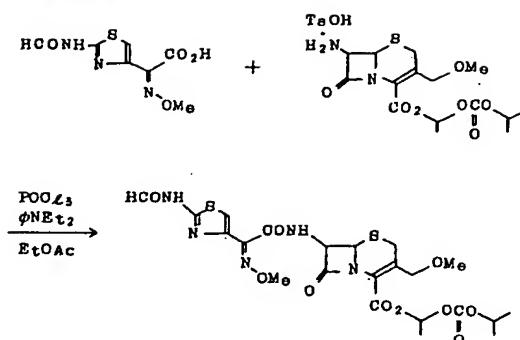
ゲン原子たとえば塩素、臭素、若しくはヨウ素原子、メシリオキシ、トリルオキシ、若しくはベンゼンスルホニルオキシ基であり、R¹⁵ は前述したものと同意義を示す。なお式中のオキシムはシン配位を有する。]である。R⁴ は水素

原子。金属原子たとえばナトリウム、リチウム、若しくはカリウム、又はアンモニウムイオンたとえばジメチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジオクチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、シクロヘキシルイソプロピルアミン、トリエチルアミン、トリプチルアミン、DABCO、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、ビリジン、ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノビリジン、キノリン、イソキノリンなどと R^5CO_2H (式中、 R^5 は一般式(I)における R^5 と同意義を示す) から生成するアンモニウムイオンである。)である。

一般式(I)を有する化合物と一般式(II)を有する化合物を有機溶媒(使用する溶媒は特に限定はなくベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、ジクロルメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素、アセトニトリル、酢酸エチル、アセトン、水又は水と上記有機溶媒との混

合物である。)に溶解又は懸濁し、1~3当量の2級又は3級アミン(本反応を妨げないものであれば特に限定はない、たとえばジメチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジオクチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、又はシクロヘキシルイソプロピルアミンなどの2級アミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、DABCO、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、ビリジン、ルチジン、コリジン、4-ジメチルアミノビリジン、キノリシン、又はイソキノリンなどの3級アミンである)の存在下に-30°~室温でオキシ塩化リンを加え10分間~数時間反応させる。反応液を常法に従つて処理すると一般式(式中R¹, R², R³又はAは前述したものと同意義を示す)を有する化合物が得られ、必要に応じてクロマトグラフィー、再結晶、又は再沈殿法により目的物を精製する。以下に実施例をあげて本発明を示す。

[実施例 1]

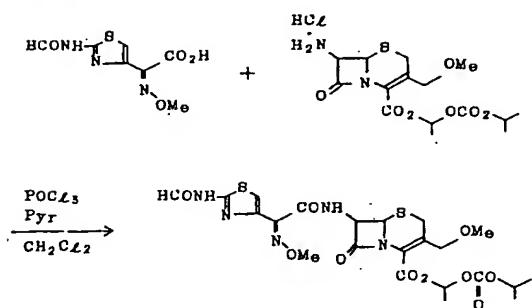


1 - (イソプロピルオキシカルボニルオキシ)エチル 7 - [2 - (2 - ホルミルアミノチアゾール - 4 - イル) - (2) - 2 - メトキシイミノアセトアミド] - 3 - メトキシメチル - 3 - セフエム - 4 - カルボキシレート (エステル部分に由来する異性体 A)

2 - (2 - ホルミルアミノチアゾール - 4 - イル) - (2) - 2 - メトキシイミノ酢酸 252 mg 及び、 1 - (イソプロピルオキシカルボニルオキ

d , J = 9 Hz) , 8.59 (1 H , s)

[実施例 2]



1 - (イソプロピルオキシカルボニルオキシ) エチル 7 - [2 - (2 - ホルミルアミノチアゾール - 4 - イル) - (2) - 2 - メトキシイミノアセトアミド] - 3 - メトキシメチル - 3 - セフエム - 4 - カルボキシレート (エステル部分に由来する異性体 B)

(2a)

2 - (2 - ホルミルアミノチアゾール - 4 -

シ) エチル 7 - アミノ - 3 - メトキシメチル - 3 - セフエム - 4 - カルボキシレート バラトルエンスルホン酸塩 (异性体 A) 547 mg を、 酢酸エチル 6 mL に懸濁し、 N,N - ジエチルアミリン 478 mg を加え、 -10 ℃ に冷却する。この溶液に、 オキシ塩化リソ 169 mg の酢酸エチル (1 mL) 溶液を滴下し、 同温で 20 分攪拌する。反応液を希塩酸、 5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液次いで食塩水で洗浄後、 無水硫酸マグネシウムで乾燥し、 減圧濃縮する。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し 沔取することにより、 上記化合物 537 mg を得る。

NMR (δ ppm, 重アセトン) :

1.28 (6 H , d , J = 6 Hz) , 1.54 (3 H , d , J = 5.5 Hz) , 3.28 (3 H , s) , 3.58 (2 H , s) , 3.96 (3 H , s) , 4.23 (2 H , s) , 4.82 (1 H , Sep , J = 6 Hz) , 5.15 (1 H , d , J = 5 Hz) , 5.91 (1 H , dd , J = 5 Hz , J = 9 Hz) , 6.78 (1 H , q , J = 5.5 Hz) , 7.33 (1 H , s) , 8.38 (1 H ,

イル) - (2) - 2 - メトキシイミノ酢酸 252 mg 及び、 1 - (イソプロピルオキシカルボニルオキシ) エチル 7 - アミノ - 3 - メトキシメチル - 3 - セフエム - 4 - カルボキシレート塩酸塩 (异性体 B) 411 mg を塩化メチレン 6 mL に懸濁し、 ピリジン 253 mg を加え -15 ℃ に冷却する。この溶液に、 オキシ塩化リソ 169 mg の塩化メチレン (1 mL) 溶液を滴下し、 同温で 20 分攪拌する。酢酸エチルを加え、 希塩酸、 5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液、 次いで食塩水で洗浄後、 無水硫酸マグネシウムで乾燥し、 減圧濃縮する。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、 沔取することにより、 上記化合物 515 mg を得る。

NMR (δ ppm, 重アセトン) :

1.28 (6 H , d , J = 6 Hz) , 1.53 (3 H , d , J = 5.5 Hz) , 3.26 (3 H , s) , 3.57 (2 H , s) , 3.94 (3 H , s) , 4.22 (2 H , s) , 4.83 (1 H , Sep , J = 6 Hz) , 5.14 (1 H , d , J = 5 Hz) , 5.88 (1 H , dd , J = 5 Hz , J = 9 Hz) , 6.86 (1 H , q , J

- 5 Hz), 7.34 (1 H, s), 8.38 (1 H, d, J = 9 Hz), 8.59 (1 H, s)

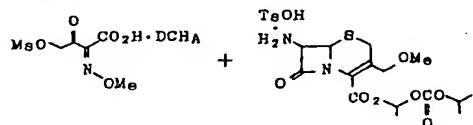
[2b]

[実施例 2 a] の溶媒をテトラヒドロフランにかえて、同量で、同条件下にて反応させることにより、上記化合物 351 mg を得る。

[2c]

[実施例 2 a] のビリジンのかわりに、ジシクロヘキシルアミン 199 mg 及び、N,N-ジエチルアニリン 328 mg を用い、同量、同条件下にて反応させることにより、上記化合物 494 mg を得る。

[実施例 3]

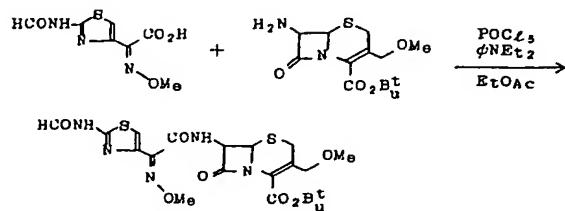


物 5.46 g を得る。mp 120 ~ 121 °C

NMR (δ ppm, 重クロロホルム) :

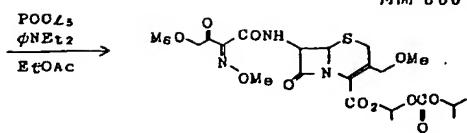
1.30 (6 H, d, J = 6 Hz), 1.55 (3 H, d, J = 5.5 Hz), 3.18 (3 H, s), 3.30 (3 H, s), 3.53 (2 H, s), 4.14 (3 H, s), 4.85 (1 H, Sep, J = 6 Hz), 4.95 (1 H, d, J = 5 Hz), 5.22 (2 H, s), 5.76 (1 H, dd, J = 5 Hz, J = 9 Hz), 6.87 (1 H, q, J = 5.5 Hz), 7.12 (1 H, d, J = 9 Hz)

[実施例 4]



ターシヤリーブチル 7-[2-(2-ホル

特開昭60-4189(6)



1-(イソプロピルオキシカルボニルオキシ)エチル 7-(4-メタンスルホニルオキシ-2-メトキシイミノ-3-オキソブチリルアミノ)-3-メトキシメチル-3-セフエム-4-カルボキシレート (エステル部分に由来する異性体 B)

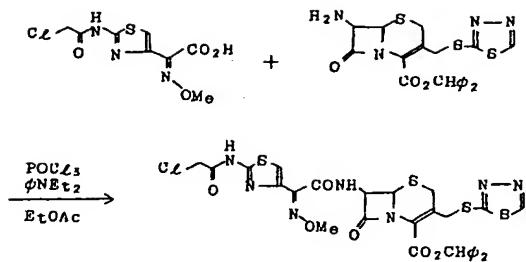
4-メタンスルホニルオキシ-2-メトキシイミノ-3-オキソブチリルアミン塩 4.42 g、1-(イソプロピルオキシカルボニルオキシ)エチル-7-アミノ-3-メトキシメチル-3-セフエム-4-カルボキシレート-パラトルエンスルホン酸塩 (異性体 B) 5.47 g、N,N-ジエチルアニリン 2.98 g、オキシ塩化リソ 1.61 g 及び、酢酸エチル 7.0 mL を用い、[実施例 1] と同様に反応させ、処理し、エタノールで再結晶することにより、上記化合物

ミルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-メトキシメチル-3-セフエム-4-カルボキシレート-2-(2-ホルミルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸 378 mg、ターシヤリーブチル 7-アミノ-3-メトキシメチル-3-セフエム-4-カルボキシレート 451 mg、N,N-ジエチルアニリン 492 mg、オキシ塩化リソ 253 mg 及び、酢酸エチル 7 mL を用い、[実施例 1] と同様に反応させ、処理し、上記化合物 664 mg を得る。mp 140 ~ 156 °C
(分解)

NMR (δ ppm, 重ジメチルスルホキシド) :

1.48 (9 H, s), 3.20 (3 H, s), 3.50 (2 H, s), 3.87 (3 H, s), 4.10 (2 H, s), 5.12 (1 H, d, J = 5 Hz), 5.76 (1 H, dd, J = 5 Hz, J = 8.5 Hz), 7.34 (1 H, s), 8.47 (1 H, s), 9.62 (1 H, d, J = 8.5 Hz), 12.52 (1 H, s)

【実施例 5】



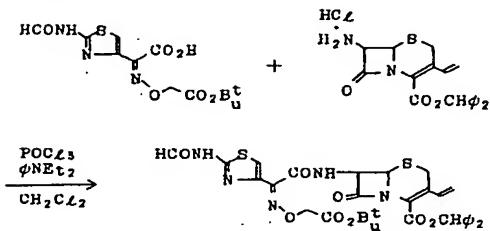
ジフェニルメチル 7-[2-(2-クロルアセトアミドチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-3-セフエム-4-カルボキシレート
2-(2-クロルアセトアミドチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸 153 mg、ジフェニルメチル 7-アミノ-3-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チオメチル-3-セフエム-4-カルボキシレート 248 mg、N,N-ジエチルアニリン 187 mg、オキシ塩化リ

ン 85 mg 及び酢酸エチル 5 mL を用い、【実施例 1】と同様に反応させ、処理し、上記化合物 290 mg を得る。

NMR (δ ppm, 重クロロホルム) :

3.69 (2 H, s), 3.98 (3 H, s), 4.07 (2 H, s), 4.38 (2 H, ABq, $J = 14$ Hz), 5.03 (1 H, d, $J = 5$ Hz), 5.92 (1 H, dd, $J = 5$ Hz, $J = 9$ Hz), 6.88 (1 H, s), 7.09 (1 H, s), 7.17 (1 H, s), 7.0 ~ 7.5 (10 H, m), 7.84 (1 H, d, $J = 8$ Hz), 8.85 (1 H, s)

【実施例 6】



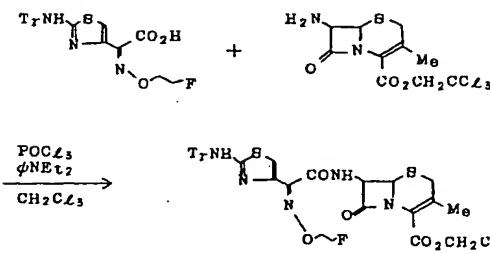
ジフェニルメチル 7-[2-(2-ホルミルアミノチアゾール-4-イル)-2-ターシヤリーブトキシカルボニルボニルメトキシイミノアセトアミド]-3-ビニル-3-セフエム-4-カルボキシレート
2-(2-ホルミルアミノチアゾール-4-イル)-2-ターシヤリーブトキシカルボニルメトキシイミノ酢酸 254 mg、ジフェニルメチル 7-アミノ-3-ビニル-3-セフエム-4-カルボキシレート 塩酸塩 300 mg、N,N-ジエチルアニリン 334 mg、オキシ塩化リ 118 mg 及び塩化メチレン 5 mL を用い、【実施例 2a】と同様に反応させ、処理し、上記化合物 451 mg を得る。

NMR (δ ppm, 重クロロホルム)

1.42 (9 H, s), 3.52 (2 H, s), 4.62 (2 H, s), 5.05 (1 H, d, $J = 5$ Hz), 4.9 ~ 5.6 (3 H, m), 5.85 (1 H, dd, $J = 5$ Hz, $J = 9$ Hz), 6.90 (1 H, s), 7.0 ~ 7.5 (10 H, m), 7.39 (1 H, s),

8.52 (1 H, s), 8.74 (1 H, d, $J = 9$ Hz)

【実施例 7】



2,2,2-トリクロルエチル 7-[2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(2-フルオロエトキシ)イミノアセトアミド]-3-メチル-3-セフエム-4-カルボキシレート

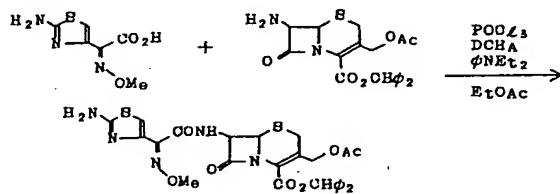
2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(2-フルオロエトキシ)イミノ酢酸 489 mg、2,2,2-トリクロルエチル 7-アミノ-3-メチル-3-セフエム-4-

カルボキシレート塩酸塩 350 mg、N,N-ジエチルアニリン 463 mg、オキシ塩化リン 161 mg 及び塩化メチレン 7 ml を用い、[実施例 2a] と同様に反応させ、処理し、上記化合物 650 mg を得る。

NMR (δ ppm, 重クロロホルム) :

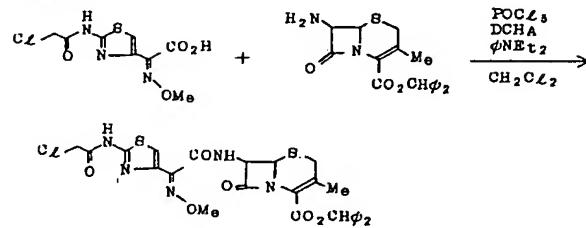
2.18 (3 H, s), 3.38 (2 H, ABq, J = 18 Hz), 4.23 (2 H, s), 4.5 ~ 5.1 (2 H, m), 4.80 (2 H, ABq, J = 12 Hz), 4.99 (1 H, d, J = 5 Hz), 5.78 (1 H, dd, J = 5 Hz, J = 8 Hz), 6.63 (1 H, s), 6.97 (1 H, d, J = 8 Hz), 7.22 (16 H, s)

[実施例 8]



9 Hz), 6.50 (1 H, s), 6.77 (1 H, s), 7.17 (10 H, s), 8.00 (1 H, d, J = 8 Hz)

[実施例 9]



ジフェニルメチル 7-[2-(2-クロルアセトアミドチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート
2-(2-クロルアセトアミドチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸 139 mg、ジフェニルメチル 7-アミノ-3-メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート 190 mg、ジシクロヘキシルアミン 90.6 mg、N,N-ジ

ジフェニルメチル 7-[2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-アセトキシメチル-3-セフェム-4-カルボキシレート

2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ酢酸 254 mg、ジフェニルメチル 7-アミノ-3-アセトキシメチル-3-セフェム-4-カルボキシレート 503 mg、ジシクロヘキシルアミン 228 mg、N,N-ジエチルアニリン 344 mg、オキシ塩化リン 192 mg 及び酢酸エチル 15 ml を用い、[実施例 2c] と同様に反応させ、シリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し、上記化合物 588 mg を得る。展開溶媒：ローハキサン-酢酸エチル (1:2) → 酢酸エチル

NMR (δ ppm, 重クロロホルム) :

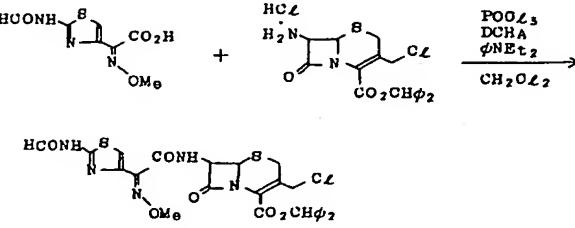
1.92 (3 H, s), 3.32 (2 H, s), 3.87 (3 H, s), 4.75 (2 H, ABq, J = 13 Hz), 4.88 (1 H, d, J = 5 Hz), 5.65 (2 H, s), 5.86 (1 H, dd, J = 5 Hz, J =

エチルアニリン 74.5 mg、オキシ塩化リン 76.7 mg、及び塩化メチレン 3 ml を用い、[実施例 2c] と同様に反応させ、処理し、上記化合物 295 mg を得る。

NMR (δ ppm, 重クロロホルム) :

2.08 (3 H, s), 3.28 (2 H, ABq, J = 18 Hz), 3.98 (2 H, s), 4.00 (3 H, s), 5.05 (1 H, d, J = 5 Hz), 5.94 (1 H, dd, J = 5 Hz, J = 9 Hz), 6.87 (1 H, s), 6.94 (1 H, s), 7.1 ~ 7.5 (10 H, m), 8.28 (1 H, d, J = 9 Hz)

[実施例 10]

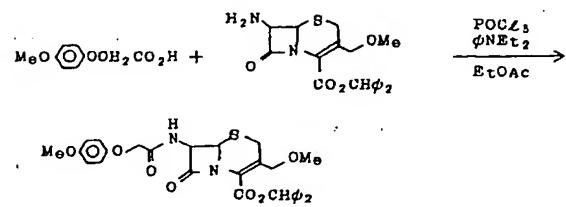


ジフェニルメチル 7 - (2 - (2 - ホルミルアミノチアゾール - 4 - イル) - (2) - 2 - メトキシイミノアセトアミド) - 3 - クロルメチル - 3 - セフエム - 4 - カルボキシレート
 2 - (2 - ホルミルアミノチアゾール - 4 - イル) - (2) - 2 - メトキシイミノ酢酸 533 mg.
 ジフェニルメチル 7 - アミノ - 3 - クロルメチル - 3 - セフエム - 4 - カルボキシレート塩酸塩 1.0 g.、ジシクロヘキシルアミン 422 mg.
 N,N - ジエチルアニリン 661 mg.、オキシ塩化リン 337 mg. 及び塩化メチレン 1.2 ml を用い、
 [実施例 2c] と同様に反応させ、処理し、上記化合物 1.084 g を得る。

NMR (δ ppm, 重ジメチルスルホキシド) :
 3.67 (2 H, s), 3.90 (3 H, s), 4.44
 (2 H, s), 5.25 (1 H, d, J = 5 Hz),
 5.94 (1 H, dd, J = 5 Hz, J = 9 Hz),
 6.94 (1 H, s), 7.1 ~ 7.6 (10 H, m),
 7.40 (1 H, s), 8.48 (1 H, s), 9.70
 (1 H, d, J = 8 Hz)

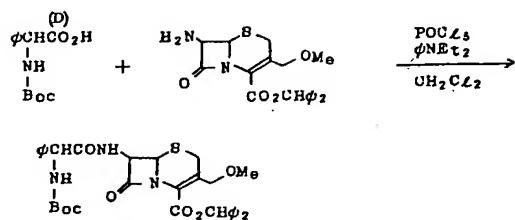
NMR (δ ppm, 重クロロホルム) :
 1.40 (9 H, s), 3.13 (3 H, s), 3.34 (2 H, s), 4.14 (2 H, s), 4.81 (1 H, d, J = 4.5 Hz), 5.17 (1 H, d, J = 6 Hz), 5.72 (1 H, dd, J = 4.5 Hz, J = 9 Hz), 6.84 (1 H, d, J = 9 Hz), 6.85 (1 H, s) - 7.0 ~ 7.5 (16 H, m)

[寒施例 12]



ジフェニルメチル 7-(4-メトキシフェノキシ)アセトアミド-3-メトキシメチル-3-セフエム-4-カルボキシレート 4-メトキシフェノキシ酢酸 200 mg. ジフェニルメチル 7-アミノ-3-メトキシメチル-3-セフエム-4-カルボキシレート 410 mg.

[寒施例 11]



ジフェニルメチル 7-(D- α -ターチヤリーブトキシカルボニルアミノフェニルアセトアミド)-3-メトキシメチル-3-セフエム-4-カルボキシレート

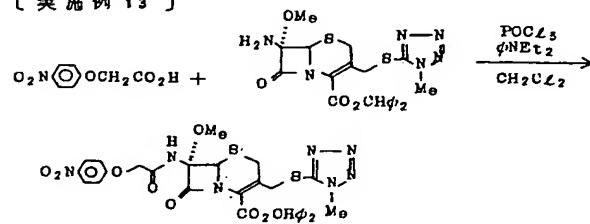
D-α-ターシヤリーブトキシカルボニルアミノフェニル酢酸 276 mg、ジフェニルメチルアミノ-3-メトキシメチル-3-セフエム-4-カルボキシレート 410 mg、N,N-ジエチルアニリン 373 mg、オキシ塩化リソ 169 mg、及び塩化メチレン 7 mlを用い、〔実施例 2a〕と同様に反応させ、処理し、上記化合物 461 mgを得る。

N,N - ジエチルアニリン 373 mg、オキシ塩化リン 169 mg、及び酢酸エチル 7 ml を用い、[実施例 1] と同様に反応させ、処理し、上記化合物 550 mg を得る。

NMR (δ ppm, 重クロロホルム)

3.14 (3 H , s) , 3.44 (2 H , s) , 3.68 (3 H , s) , 4.17 (2 H , s) , 4.43 (2 H , s) , 4.90 (1 H , d , $J = 5$ Hz) , 5.80 (1 H , dd , $J = 5$ Hz , $J = 9$ Hz) , 6.75 (4 H , s) , 6.87 (1 H , s) , 7.0 ~ 7.5 (10 H , m)

〔 実施例 13 〕



シフエニルメチル β -(4-ニトロフェ

特開昭60-4189(10)

ノキシ)アセトアミド-7ローメトキシ-3-
(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル
)テオメチル-3-セブエム-4-カルボキシ
レート

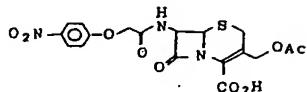
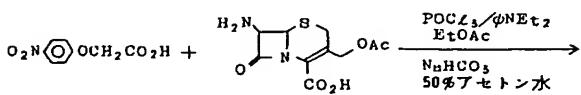
4-ニトロフェノキシ酢酸 118 mg と N,N -ジエチルアニリン 179 mg を塩化メチレン 3 ml 中溶かし、-10 ℃に冷却する。オキシ塩化リン 9.2 mg を滴下し、5 分攪拌後、ジフェニルメチル β -アミノ-7ローメトキシ-3-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)テオメチル-3-セフエム-4-カルボキシレート 262 mg の塩化メチレン (2 ml) 溶液を滴下し、1 時間攪拌する。酢酸エチルを加え、希塩酸、5 %炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで、食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮する。残渣をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーで精製することにより、上記化合物 44 mg を得る。展開溶媒：酢酸エチル-シクロヘキサン (1 : 1)

NMR (δ ppm, 重クロロホルム)

施例 2 の] と同様に反応させ、処理し、上記化合物 430 mg を得る。

NMR (δ ppm, 重クロロホルム)
 1.69 (6 H, s), 4.54 (1 H, s), 4.61
 (2 H, s), 5.38 (2 H, ABq, J = 16 Hz
), 5.4 ~ 5.8 (2 H, w), 6.8 ~ 8.2 (6 H,
 w), 6.93 (2 H, d, J = 9 Hz), 8.11 (2 H, d, J = 9 Hz)

[实施例 15]

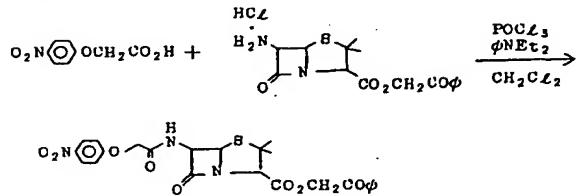


7 - (4 - ニトロフェノキシ) アセトアミド
- 3 - アセトキシメチル - 3 - セフエム - 4 -
カルボン酸

4-ニトロフェノキシ酢酸 434 mg を酢酸エチル

3.52 (3 H , s) , 3.56 (2 H , s) , 3.78
 (3 H , s) , 4.48 (2 H , ABq , J = 13 Hz
) , 4.63 (2 H , s) , 5.03 (1 H , s) ,
 6.84 (1 H , s) , 6.95 (2 H , d , J = 9 Hz
) , 7.1 ~ 7.6 (11 H , m) , 8.13 (2 H , d
 , J = 9 Hz)

[实施例 14]



フェナシル 6-(4-ニトロフェノキシ)
アセトアミドベニシラネート

4-ニトロフェノキシ酢酸 207 mg、フェナシル 6-アミノベニシラネット塩酸塩 371 mg、N,N-ジエチルアニリン 463 mg、オキシ塩化リン 161 mg、及び塩化メチレン 7 mlを用い、[実

ル 4 ml IC 液を加え、N,N-ジエチルアニリン 298 mg を加え、-10 ℃ に冷却する。オキシ塩化リソチウム 337 mg を滴下し、5 分攪拌後、7-アミノセブアロスボラン酸 545 mg 及び、炭酸水素ナトリウム 840 mg の 5.0 % 含水アセトン (14 ml) 溶液に氷冷下、加え、1 時間攪拌する。減圧でアセトンを濃縮後、5 % 炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで洗浄する。水層に酢酸エチルを加え、攪拌しながら濃塩酸を滴下し pH 2 とし、有機層を分取する。3 % 塩酸水次いで食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮することにより、上記化合物 630 mg を得る。

NMR (δ ppm, 重ジメチルスルホキシド)
 2.05 (3 H, s), 3.56 (2 H, s), 4.79
 2 H, s), 4.87 (2 H, ABq, $J = 13$ Hz
 , 5.09 (1 H, d, $J = 5$ Hz), 5.70 (1
 , dd, $J = 5$ Hz, $J = 8$ Hz), 7.09 (2
 , d, $J = 9$ Hz), 8.16 (2 H, d, $J =$
 Hz), 9.18 (1 H, d, $J = 8$ Hz)

特開昭60-4189(11)

[実施例 16]

